

### 「内分泌代謝学と臨床研究」

中尾一和

京都大学医学研究科 探索医療センター、EBM研究センター、内分泌代謝内科

21世紀になり臨床研究の重要性が認識されてきている。20世紀に始まったホルモンの発見・精製・同定は、アドレナリン、インスリン、副腎皮質ホルモンなどに見られるように、トランスレーショナルリサーチ (TR) の概念の提唱される遥か以前に実践され、速やかにヒトの疾患の診断・治療に臨床応用されて来た。ホルモンは本来、体内に存在する内因性物質であることより生理的濃度では毒性がないのが当然であり、速やかな臨床応用に到ったといえる。この内分泌代謝学の利点は現在でも基本的には同じであり、したがって内分泌代謝領域はTRに最適の領域のひとつである。

最初に生成され、構造決定され、合成され、臨床応用されたアドレナリンから、最近TRの進むグレリンまでの流れを見ると、一つのホルモンの発見がアゴニスト、アンタゴスト、受容体、シグナル伝達機構の解明を基盤として広範な臨床応用に発展することを目の当たりに知ることができる。ヒトゲノム解析からホルモン受容体と推定されるGPCRでリガンドが同定されていないものが30-50存在すると予想されている。GPCR以外の受容体に作用する新規ホルモンを加えると新規ホルモンの発見への期待はさらに大きくなる。新規ホルモンの発見は本来は基礎研究者の活躍の場であるが臨床研究者 (Clinician/Scientist) がその糸口を発見することもある。TRは当に臨床研究者 (Clinician/Scientist) の活躍のチャンスを提供するものである。また、臨床応用後は内分泌代謝専門医の診療活動の場を拡大する。1980年代以後の心血管ホルモン、アジボカインなどの発展を振り返ると新規ホルモン探索の重要性は言うまでも無い。

疾患研究では、メタボリック症候群 (MS) からの学習が極めて重要である。肥満を基盤病態として糖尿病、高血圧、脂質代謝異常が重積するメタボリック症候群は全身の動脈硬化を促進して心血管病を惹起し関連臓器合併症を併発する。関連する内科学の専門領域は内分泌代謝内科 (肥満、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常) を中核に、循環器内科 (虚血性心疾患、高血圧)、腎臓内科 (糖尿病性腎症、肥満腎症、腎硬化症、高血圧)、神経内科 (脳血管障害、糖尿病性神経障害) 消化器内科 (NASH) に至る。MSは体内最大の内分泌臓器である脂肪組織と他の臓器の臓器連関に起因する症候群であり、病態形成に与かるホルモンとしてインスリンのみならず多彩なアジボカインの存在が知られている。MSは臓器連関を基盤に全身的把握を基本とする内分泌代謝専門医が活躍できる症候群であり、MSに相当する病態はこれからも出現すると予想される。MSのような「全身的な新症候群」の存在に着眼し、提唱することが重要である。